

## ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究

研究代表者 廣田 良夫 医療法人相生会臨床疫学研究センター長

### 研究要旨

#### 【厚生労働省意向による特定研究】

##### 1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会

①乳幼児（6か月～4歳）を対象にワクチン（起源株）のCOVID-19（Omicron株）発症に対する有効性を評価。PCR/抗原検査陽性を症例（56人、接種2人[3.6%]）、陰性を対照（367人、同5人[1.4%]）。接種の調整オッズ比（OR）は2.68(95%CI: 0.66-7.29)。地域の接種率4%と症例の接種率3.6%から、case-population methodによる有効率は10.4%と推計。低接種率などの影響で研究が困難であった。（2022年12月～2023年7月、TND症例対照研究）

②2回以上接種を受けた後5か月以上経過した未感染者（ $\geq 20$ 歳）を対象に、(a)従来株単価ワクチン4回目接種（2022年6～9月）と、(b)オミクロン株対応2価ワクチン接種（2022年10月～2023年3月）の、接種後6か月間の感染（抗N抗体陽転またはPCR/抗原検査陽性）に対する有効性を評価。接種者と非接種者の感染割合は、(a)15/53(28%)と29/79(37%)、(b)14/69(20%)と13/55(24%)。接種の調整ORは、(a)0.56(0.17-1.83)、(b)1.11(0.33-3.82)。(a)では、家族の人数が多いと感染リスクが上昇（調整OR=1.55, 1.15-2.12）。（2022年～、前向きコホート研究）

③ブレイクスルークラスターが発生した5病院と2高齢者施設において、感染（PCR陽性）および重症化（中等症II以上）に対するワクチン有効性を評価。接種者（2回接種後14日以上経過）と非接種者の感染割合は、128/267(48%)と28/49(57%)。接種の調整ORは、感染に対して0.42(0.19-0.93)、重症化に対して0.34(0.15-0.76)、有効率は各々58%と66%。（2021年、後向きコホート研究）

④高齢者施設9施設でワクチン接種後の抗体推移を評価。解析対象は、職員117人（平均47.0歳）、入所者54人（89.0歳）、計181人。抗S抗体（A社試薬、AU/mL）の幾何平均抗体価（GMT）は、全体で、1回目接種3週後（S1）421→2回目接種4週後（S2-4w）6,024→2回目接種半年後（S2-6m）625→3回目接種4週後（S3-4w）17,723→3回目接種半年後（S3-6m）5,311。線形混合効果モデルによる解析で、GMT低値と関連する因子は：S1で高齢、入所者、BMI低値、ステロイド；S2-4w・S2-6mで高齢；S3-4wではこれらの影響は認めないが；S3-6mで入所者、ステロイド。（2021年3月～、前向きコホート研究）

⑤オミクロンBA.5流行期における抗S抗体と抗N抗体の感染リスク低減効果を、一般化加法モデルにより評価。対象は2回の抗体保有状況断面調査（2022年12月、2023年2～3月）に両方参加した者のうち、途中でワクチン接種を受けた者などを除いた4,496人。結果指標は、2回の調査の間の感染（COVID-19検査陽性、抗N抗体の陽転または4倍以上上昇）。抗N抗体価20.4 COI(vs.陰性)で感染に対し80%の相対リスク減少。20.4 COIを維持する期間の中央値は初回診断から88日、再感染診断から456日。一方、抗S抗体価が高値でも感染リスク減少効果は限定的であり、最高値523,000 BAU/mLを示した者でも77%の相対リスク減少に留まった。（2022年12月・2023年2～3月、繰り返し横断研究）

⑥健康成人において、mRNA ワクチン (BNT162b2、mRNA-1273) 1～4 回目接種による抗体応答 (抗 S 抗体、AU/mL) およびその関連因子を検討。対象は、第 1 コホートの 1・2 回目接種者 (467 人、中央値 43 歳)、および第 2 コホートの 3 回目接種者 (157 人、46 歳) と 4 回目接種者 (89 人、49 歳) であり、何れも接種前に抗 N 抗体陰性を確認。重回帰モデルまたは線形混合モデルによる解析で、抗体上昇と関連する因子は、mRNA-1273 (1・2 回目)、男 (3・4 回目)、若年 (1・2 回目)、非喫煙者 (2 回目)、高い接種前抗体価 (2・3・4 回目)、接種後の発熱 (2・4 回目)、前接種からの間隔が長い (3・4 回目) であった。(2021 年 3 月～2022 年 6 月、2022 年 1 月～、前向きコホート研究)

⑦健康成人 (347 人、22～64 歳) おいて、BNT162b2 ワクチン 2 回目接種 6 か月後までの抗 S 抗体 (R 社試薬、U/mL) の推移および関連因子を検討。抗体価は 2 回目接種 4 週間後にピークに達し、その後、3～6 か月で緩やかに減衰。感染者は非感染者よりピーク時の抗体価は高値 (<35 歳では接種前の 200 倍以上) を示すが、2 回目接種 6 か月後には非感染者との差は減少。重回帰分析の結果、1 回目接種前・後、2 回目接種前・後、2 回目接種 4 週間後・3 か月後における各々の GMT の差と、感染の有無、年齢、飲酒習慣が関連した。(2021 年 2 月～12 月、前向きコホート研究)

⑧健康成人において、BNT162b2 の免疫原性 (抗 S 抗体) と性ホルモンの関連を調査。対象は、1・2 回目接種後 (2,432 人) から 3 回目まで接種を受け (857 人)、且つ、性ホルモン調査に参加した男性 342 人 (≥20 歳)、女性 401 人 (40～60 歳)。男性では 20～40 歳を中心として、総テストステロン高値群 (≥4.0ng/mL) は低値群より 2・3 回目接種後の免疫原性が高かった。女性の閉経期 (45～55 歳) には、女性ホルモン正常群 (E2 ≥20pg/mL かつ FSH <40mIU/mL) は 3 回目接種後の免疫原性が高い。(前向きコホート研究 [2021 年 3 月～2023 年 1 月] の残余血清を分析)

⑨炎症性腸疾患 (IBD) 患者 645 人と対照 199 人について、ワクチン接種後の免疫応答、関連因子などを解析。2 回目接種 3 か月後の免疫応答陰性率は抗 TNF $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用療法 20%、ステロイドを含む 3 剤併用療法 70%。Trajectory 解析で、患者の免疫反応の経時変化は、high responder (58%)、medium responder (36%)、persistently low responder (7%) の 3 群に分れ、対照では患者の high responder に該当する 1 群のみ。Persistently low responder の関連因子は：高齢、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤・チオプリン製剤併用、ステロイド、トファシチニブ；アレルギー歴。(2021 年～、前向きコホート研究)

⑩臓器移植後患者 135 人 (肝 18、心 13、腎 96、膵 8) を対象に、ワクチン接種後の抗体測定、および関連する 15 分子 33 遺伝子多型候補について SNP 解析を実施。免疫抑制薬 1～2 剤併用が多い肝移植・心移植症例では、2 回目接種後にほぼ全例で抗 S 抗体が陽転、IL12B rs3212227 が抗体陽転化と関連した。一方、3 剤併用を行う腎移植症例では 2 回目接種後 6 か月間に抗 S 抗体は徐々に上昇するが、陽転率は約 6 割。4 臨床因子 (≤65 歳、移植後 ≥2 年、など) と 5 遺伝子多型因子 (IL12B rs3212227、IL4 rs2227284、など) を組み合わせたモデルで高精度に抗体陽転化を予測できた。(前向きコホート研究 [2021～2022] のデータと試料を分析)

⑪解析対象は mRNA ワクチン 3 回目接種を受けた健康成人 101 人。SARS-CoV-2 Spike タンパク質中の HLA-A24 拘束性ドミナントエピトープである QI9 および NF9 を使用し、ワクチン 3 回目接種 3 か月後の抗原特異的 CD8 T 細胞について評価。頻度解析から、QI9 に反応性を示す人は 70%、NF9 に反応性を示す人は 48% であり、QI9 はよりドミナントなエピトープである。表現型解析から、QI9 に対する CD8 T 細胞では、ターミナルエフェクター型 (Tte) が Tscm、Tcm、Tem と比較して頻度が高く、より分化が進行したサブセットに偏っていた。NF9 に対する CD8 T 細胞ではエフェ

クターメモリー型 (Tem) に偏っていた。更に QI9 に対する CD8 T 細胞は PD-1 分子の発現が高く、CD122 分子の発現が低いことから、疲弊状態にあり、増殖能が低下していると考えられる。(前向きコホート研究 [2020~2022] の試料を分析)

⑫健康成人 85 人を対象に、BNT162b2 ワクチン 1 回接種による B 細胞応答と T 細胞応答の誘導および持続性を評価した。対象者は本人が希望するタイミングで 2 回目接種を受けた。接種前、接種 3・7・12・24 週後、12 か月後の PBMC を分離・凍結。血清は、接種前、接種 3・7・12・16・20・24 週後、8・12 か月後に採取。2 回目接種時期により 3 群 (1 回目接種後 7~12/12~16/16~24 週) に分け、S タンパク中の RBD に対する IgG+ および IgM+ メモリー B 細胞の頻度と S タンパクに対する CD4+ および CD8+ T 細胞の頻度を解析。更に、S タンパクに対する T 細胞から産生されるサイトカイン産生量を測定。ほぼ全例で 1 回接種後に RBD タンパクに対する B 細胞と T 細胞が確認できた。S タンパクに対する T 細胞は IL-2、IFN $\gamma$ 、Granzyme B を産生し、Th0/Th1 タイプを示した。2 回目接種時期が異なっても、RBD に対する B 細胞と S タンパクに対する T 細胞の頻度、およびサイトカイン産生能に顕著な差を認めなかった。(2021~23 年、前向きコホート研究)

⑬ COVID-19 ワクチン承認前に接種を躊躇していた人が、接種開始から 1 年以内に 2 回以上接種を受ける予測因子について Web 調査を行った (3,870 人)。1 月調査で、「ワクチンが承認されれば絶対に接種したいか？」との問いに、「強く同意する」または「同意する」を受容、「分からない」を中立、「同意しない」または「強く同意しない」を躊躇と定義し、12 月までの調査で接種状況を確認。受容・中立・躊躇のうち、1 年以内に 2 回以上接種を受けた者は、各々 96%・87%・72%。全体として 2 回以上接種完了と有意に関連する因子は、参加者に近い他者の影響 [社会的規範] (調整 OR=1.80)、ワクチンの信頼性 (1.39)、構造的な制約 [時間の制約など] (0.80)。躊躇と分類されたグループで 2 回以上接種完了の関連因子は、社会的規範 (2.43)、信頼性 (1.44)、知識 (0.69)。(2021 年 1・6・9・12 月、Web ベース繰り返し横断研究)

⑭乳幼児の COVID-19 ワクチン接種状況と保護者の予防接種全般に関する考えの関連について Web 調査を行った。対象は乳幼児 (6 か月~5 歳未満) の保護者 429 人 (女 64%、39.5 $\pm$ 9.3 歳、平均子ども数 2.3 人) であり、小児用修正版予防接種レディネス尺度 (7C; 信頼、無頓着、障壁、打算、集団責任、社会規範の支持、陰謀論的思考) を用いて評価した。子どもの人数にかかわらず「1 回以上子どもに接種した」者では、7C スコアの合計点が高かった (調整 OR=1.87、1 ポイント増加毎)。項目別では、社会規範の支持 (1.31)、信頼 (1.27)、障壁 (1.25)。(2023 年 10 月 17 日から 30 日、Web ベース横断調査)

## 2) 定点モニタリング分科会

①インフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、2013/14 シーズンから多施設共同症例対照研究 (test-negative design) を実施。2020/21 と 2021/22 シーズンは、COVID-19 の影響でインフルエンザ流行なし。2022/23 シーズンの 3 歳未満児におけるワクチン有効率は、1 回接種 77%、2 回接種 2%。過去シーズンとは異なる流行状況に加え、COVID-19 流行の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などの影響が考えられる。(2022/23 シーズン、TND 症例対照研究)

②2015/16~2017/18 シーズンに収集した 2,901 人 (症例 1,220・対照 1,681、平均 2.8 歳) のデータを用いて、ワクチンの完全接種と部分接種の有効性を解析。調査シーズンのワクチン有効率は、部分接種 (過去に合計 0~1 回接種かつ調査シーズン 1 回接種) が 39% (95%CI: -11 to 66) と有意に至らず。完全接種 (過去に合計 0~1 回接種かつ調査シーズン 2 回接種/過去に合計 2 回以上接種か

つ調査シーズン1回接種/過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン2回接種)では、52% (34 to 66) /52% (21 to 71) /52% (29 to 67) といずれも有意。(過去のTND症例対照研究のデータ解析)

### 3) 百日咳コクーン分科会

①沖縄県の産婦人科クリニックで、妊婦における百日せき含有ワクチンの免疫原性などを調査。希望者にDPTワクチンを接種し(妊娠28~32週)、接種前(S0)、接種4週後(S1)、分娩時血清(S2)、分娩時臍帯血(S3)を採取。非接種者からも、初回(S0)、S2、S3を採取し、抗PT抗体と抗FHA抗体を測定。中間解析(接種98人、非接種40人)で、接種者におけるS1のGMTと(S1/S0)は、抗PT価53(7.3)、抗FHA価123(12.0)。S3の抗体保有割合( $\geq 10\text{EU/mL}$ )は:抗PT抗体が接種者98%、非接種者32%;抗FHA抗体は各々、100%と64%。(2023年~、前向きコホート研究)

②静岡県の産婦人科クリニックで、妊婦における百日せき含有ワクチンの安全性を調査。2020~22年に妊婦健診(28~31週)を受けた接種者470人(31 $\pm$ 4.6歳)、非接種者178人(30 $\pm$ 5.0歳)について診療記録などから情報を収集。接種・非接種者間で、妊娠合併症、胎児異常、分娩時異常などに有意差なし。妊娠転帰(生産)は接種者の96%、非接種の92%に認め(P=0.03)、子宮内胎児死亡・死産はなし。母親の1か月健診時の病的事項として、貧血に有意差を認めた(接種者3.8%、非接種者0.6%)。接種者に母乳栄養が多かったことによると考えられた。(2020年12月~2022年12月に対象設定、後ろ向きコホート研究)

### 【プロジェクト研究】

#### 4) インフルエンザ等分科会

①2006/07シーズンから土浦市の4小学校でインフルエンザの流行疫学調査とワクチン有効性調査を行っており、2022/23シーズン(A型のみ流行)の調査対象は1,815人。接種歴などを同時に考慮した迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効率は41%(95%CI: 2-65)。(2022/23シーズン、前向きコホート研究)

②大阪地区の感染症発生動向調査病原体定点において、2022/23シーズンにインフルエンザ患者から採取搬入された上気道由来検体について、ウイルス分離と遺伝子検出を実施。97検体中、89検体がAH3亜型陽性、2検体がAH1pdm09亜型陽性、1検体がB型Victoria系統陽性であったことから、AH3亜型の単独流行と考えられた。AH3亜型ウイルス分離株が属する系統樹上のクレードは全国の結果と同様であったが、3C.2a1b.2a.2bに属する株の割合は少ない傾向。(2022/23シーズン、ウイルス学的解析)

③医療機関職員を対象に、ALDH2 rs671多型と2023/24シーズンワクチンによる抗体応答(接種前、接種4週後、12週後)の関連を検討。解析対象の125人(ALDH2 \*1/\*1:71人、\*1/\*2:49人、\*2/\*2:5人)を、\*1/\*1群(ALDH2 \*1/\*1)と\*2保持者群(\*1/\*2と\*2/\*2)に分けて比較。A/VIC(H1)とB/HKT(YGT)に対するHI価は2群間で差なし。A/DRW(H3)に対する12週後のHI価は、\*1/\*1群の方が高かった(抗体応答割合:20% vs. 7%、抗体陽転率:13% vs. 2%)。B/AUT(VIC)に対しHI価が2倍以上上昇した者の割合は、\*1/\*1群の方が高かった(4週後:70% vs. 54%、12週後:45% vs.26%)。副反応調査における発赤と腫脹の頻度は、\*1/\*1群の方が高かった。(2023/24シーズン、前向きコホート研究)

④高齢者肺炎(市中肺炎)に関する過去の調査データ(症例143人、対照595人、65~90歳)を詳細解析。関連因子の調整ORは: BMI(vs. 18.5-24.9)が18.5未満1.78(95%CI:1.02-3.11)、25.0以

上0.55(0.32-0.97)；小児(≤6歳)と同居5.92(2.72-12.9)；日常生活動作が寝たきり・準寝たきり2.48(1.14-5.40)。(2016～19年、多施設共同・症例対照研究データの解析)

⑤前記④と同データを用いて、高齢者肺炎と嗜好飲料の関連を解析(症例143人、対照594人)。調整ORは：コーヒー(vs. 飲まない)週に数杯1.14(0.57-2.28)、1日1杯1.55(0.81-3.00)、1日2杯以上1.22(0.63-2.38)；緑茶(vs. 週に1～6杯)1日1～2杯0.90(0.49-1.64)、1日3～4杯0.80(0.44-1.44)、1日5杯以上0.97(0.50-1.85)であり、有意な関連を認めなかった。(2016～19年、多施設共同・症例対照研究データの解析)

## 5) 百日咳分科会

①継続実施中の百日咳症例対照研究のデータ(症例102人、検査陰性対照73人)を詳細解析。百日せき含有ワクチン4回接種の調整ORと有効率は：全例で0.15(0.03-0.95)、85%；生後3か月～6歳未満で0.01(0.00-0.35)、99%。4回目接種からの経過年数別にみると：4.5年未満で0.15(0.03-0.80)、85%；4.5～7.9年で0.57(0.11-2.88)、43%；8年以上で0.95(0.18-5.12)、5%。(2017年～、多施設共同・症例対照研究)

## 6) 新規ワクチン分科会

①5種混合ワクチン(DPT/IPV/Hib)の定期接種化(2024年4月)に備え、A剤(クイントバック [KM バイオロジクス])とB剤(ゴービック [阪大微研])の互換性を評価する。2～7か月児80人を4群(A⇒A⇒B、A⇒B⇒B、B⇒B⇒A、B⇒A⇒A)に割付けし、1回0.5mLずつ、20～56日の間隔で筋肉内接種。接種前と3回目接種1か月後に採血し、百日咳(PT、FHA)、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス(1～3型)およびHib(PRP)に対する抗体価を測定する。(2024年～、前向きコホート研究)

②HPVワクチンを12歳児コホートの男児に拡大接種するプログラムについて費用対効果を検討。「女児9価・男児4価使用プログラム」および「女児9価・男児9価使用プログラム」を、「女児のみの接種(9価)プログラム」と比較した。マルコフ・モデルには3疾患(肛門がん、中咽頭がん、子宮頸がん)を組み入れ、接種回数は4価が3回、9価が2回、1回当たり接種費用はそれぞれ12,000円と20,000円とした。男児への拡大接種は、増分費用効果比(ICER)が1,461万～1,602万円/QALYであり、基準値である500万円/QALYまたは750万円/QALY(抗がん剤)と比べて費用対効果に優れない。しかし、割引率を2%に下げるとICERが650万円/QALYになり、費用効果的となる可能性がある。

③帯状疱疹ワクチンの導入普及に資するため2件の調査を実施。(1)Web調査で回答を得た1,914人(50～79歳)について解析したところ、個人の接種選好では、帯状疱疹の発症予防効果と帯状疱疹後神経痛(PHN)の予防効果、および接種回数を重視するが、副反応の頻度や効果の持続期間は比較的軽視している。(2)56自治体に対する横断調査(郵送法)では、有効回答を得た49自治体中、39自治体が生・不活化ワクチンの両者を助成対象としており(2022年度)、助成金額は、接種1回当たり、生ワクチン2,000～10,000円、不活化ワクチン3,000～15,000円。(2023年、Webおよび郵送を用いた横断調査)

## 7) 情報発信・広報啓発分科会

①HPVワクチンの積極的接種勧奨再開(2022年4月)に伴うキャッチアップ接種の対象者に、勧奨再開前後の意向変化についてWeb調査を実施(2023年11月、回答者1,018人)。勧奨再開前に接種済みの229人を除いた789人中、勧奨再開後に「決めかねている(接種ためらい)」と「接種しな

い（接種忌避）」は44%。勧奨再開前⇒後の回答変化は、「接種したい（接種肯定）」⇒「接種ためらい・接種忌避」が13%、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」が47%、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」が78%。（2023年11月、Web調査による横断研究）

② HPV ワクチンの積極的接種勧奨再開前後（2022年3月、2023年3月）に行った Web 調査結果をもとに、母親の子ども（11～24歳の女子）に対する接種意向（接種を勧める [接種肯定]、決めかねている [接種ためらい]、接種を勧めない [接種忌避]）の変化を解析。勧奨再開前⇒後の回答変化は、「接種ためらい」⇒「接種ためらい・接種忌避」が74%、「接種忌避」⇒「接種ためらい・接種忌避」が88%。自治体からの通知、TVなどの広告に比べて医師からの接種勧奨は接種肯定への変化を促す効果が高かった。（2022年3月と2023年3月、Webベース繰り返し横断研究）

## 8) 既存データ活用研究分科会

①川口市の国保および後期高齢者医療制度加入者（≥65歳、2017年10月1日）を対象に、健康管理システムの各種情報（予防接種台帳、診療報酬明細書など）を活用して、季節性インフルエンザワクチンの有効性を推定した。残余交絡やバイアスを評価するため、非流行期の事故や外傷、急性呼吸器感染の診断およびそれに伴う入院を結果指標（negative control outcome）とした解析も行った。有効率推定値は、インフルエンザ診断に対し2.9%(95%CI: -6.2 to 11)、入院を伴うインフルエンザに対し-9.1%(-49 to 20)であった。（2017/18インフルエンザシーズン、後向きコホート研究）

②難病患者における vaccine preventable disease の罹患率、入院率、死亡率などを、全国医療機関対象の診療データベースを用いて比較検討する。2008年4月～2023年9月の間に、難病外来指導管理料、難病患者等入院診療加算を受けた患者（約45万人）を対象に、水痘、帯状疱疹、インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症、子宮頸がんなどの疾病頻度を、年齢、性別、基礎疾患、免疫抑制薬の有無別に、算出する予定である。（2008年4月～2023年9月、後向きコホート研究）

## はじめに

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）により、令和2（2020）年度から「ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究」が3年計画で始まった。当初は「妊婦での百日せきワクチンの免疫原性と児への移行抗体」および「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」に関する研究を中心とする予定であったが、COVID-19のパンデミックが生じたことから、「新型コロナウイルスワクチンの有効性・免疫原性・安全性」に関する研究に最優先で取り組むこととなった。また、2020/21、および2021/22インフルエンザシーズンにはCOVID-19の影響でインフルエンザが流行しなかったため、ワクチン有効性の定点モニタリングは実施できなかった

2009年の新型インフルエンザ（A(H1N1)pdm）流行時には、国産ワクチンの出荷開始と同時に研究班のためにワクチンが確保された。従って、各研究班員は研究対象者へのワクチン接種を主体的に行え

る立場で、一斉に研究に取り掛かることができた。一方、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの場合は、行政機関が一元的に接種キャンペーンを展開した。従って、研究対象者は研究遂行の枠組みの外で個別に接種を受けるという、困難な研究環境の中での取り組みとなった。

3年目の令和4（2022）年度には「新型コロナウイルスワクチン」研究が軌道に乗ったため、「妊婦での百日せきワクチン」に関する研究を復活させた。本研究は feasibility study を終える段階にまで至ったが、臨床研究を完遂して国内データを整備する緊急性に鑑み、研究班は1年間延長されることとなった。また、3年ぶりにインフルエンザの流行が起こったため「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」を再開できた。

4年目の令和5（2023）年度には研究の集大成として、「新型コロナウイルスワクチン」研究の膨大なデータ解析、「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」の新たな展開、「妊婦での百日せきワクチン」研究の中間解析結果が報告された。

また、プロジェクト研究としては、インフルエンザワクチン、百日せき含有ワクチン、5種（DPT/IPV/Hib）混合ワクチン、HPV ワクチン、帯状疱疹ワクチンといった個別ワクチンの研究に加え、既存データを活用した新たな研究への取り組みについても報告された。

研究班員が4年間にわたって積み上げてきたこれら報告が、ヒト集団から得られた貴重な情報として、今後の予防接種の推進に大いに貢献することを確信するものである。

## A. 研究目的

ワクチンの有効性や安全性などに係る諸課題について、疫学、小児科、内科、臨床薬理、微生物、医療経済、公衆衛生などの専門家、および第一線の臨床医が共同で、ヒト集団を対象とした疫学研究に取り組む。主要課題は以下のとおりである。

- ① 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの有効性、安全性、免疫原性、抗体の推移などを、異なる集団、異なる研究デザインにより評価する。
- ② インフルエンザワクチンの有効性を、test negative design (TND) により同一地域で継続してモニタリングし、abstract universal statements (要約された普遍的見解) を導く。
- ③ 妊婦における百日せき含有ワクチンの免疫原性や安全性、および、児への移行抗体について調査し、我が国における百日咳コクーン戦略導入のための基礎データを整備する。
- ④ 小学生やハイリスク集団を対象にインフルエンザワクチンの有効性や免疫原性を検討するとともに、併用されることが多い肺炎球菌ワクチンについても評価する。
- ⑤ 百日せき含有ワクチン（DPT）の有効性、接種後経過年数の影響などを明らかにし、追加接種に係る基礎資料を得る。
- ⑥ 開発導入や定期接種化が近年行われた（あるいは行われる見込みの）ワクチンを対象に、免疫原性や有効性、安全性、費用対効果などを検討する。
- ⑦ ワクチンの健全な普及に必要な基盤情報として、一般住民の接種意向（肯定、ためらい、忌避）などの調査を行う。
- ⑧ 既存データを用いて、ワクチン有効性をリアル

タイムで推定したり、VPD の疾病負荷を算出するための研究手法を検討する。

上記②の「インフルエンザワクチン有効性の定点モニタリング」は、COVID-19 流行の影響で、2020/21および2021/22シーズンにはインフルエンザが流行しなかったため実施できなかった。従って、その間の研究は過去の蓄積データの詳細解析に留まっていたが、2022/23シーズンより再開することができた。

また、上記③の「妊婦への百日咳ワクチン接種の安全性と出生児への移行抗体の研究」は、厚労省の意向により、研究班発足時（令和2年度）から新規課題として実施する予定であった。しかし、新型コロナウイルスワクチンの研究を最優先にする必要から、本研究は2年間保留し3年目（令和4年度）にfeasibility studyを行った。そしてデータ整備の緊急性に鑑み研究班は1年間延長となり、令和5年度に臨床研究を行うこととなった。

（倫理面への配慮）

本研究全般に関して、「博多クリニック臨床試験審査委員会（医療法人相生会博多クリニック院長設置）」の承認を得た。また、研究分担者においても、必要に応じて所属機関の倫理委員会より承認を得た。

## B. 主要分科会まとめ

【厚生労働省意向による特定研究】

### 1) 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン分科会（分科会長：廣田 良夫）

新たな計画に沿って実施した研究報告のほか、既に設定したコホートの追跡観察や採取試料の追加解析に基づく多くの研究が報告された。

有効性に関し、①乳幼児（6か月～4歳）対象のTND症例対照研究では、低接種率（症例・対照で3.6%と1.4%）などの影響で研究が困難であった。②既接種2回以上の未感染者（ $\geq 20$ 歳）において感染に対する調整ORは、従来株1価ワクチン4回目接種が0.56(95%CI: 0.17-1.83)、オミクロン株対応2価ワクチン接種が1.11(0.33-3.82)であり、繰り返し接種の普及でワクチン有効性の検出が困難になっている。③高齢者施設で2回接種者と非接種者を比較したところ、接種の調整ORは感染に対して0.42(0.19-0.93)、重症化に対して0.34(0.15-0.76)であった。

免疫原性や抗体推移などに関し、ブースター接種の回数増加に伴う抗体価の推移や抗体応答関連因子の変化は、従来報告とほぼ同様である。抗体獲得の効果や関連因子については、以下の如く免疫抑制薬や遺伝子多型の関連をも含む広範な研究結果が報告された。④抗S抗体のGMT低値と関連する因子は高齢、入所者、BMI低値、ステロイドなど。⑤オミクロンBA.5流行期の感染リスクをみると、抗N抗体価20.4 COIで感染に対し相対リスクは80%低下するが、抗S抗体価高値でも感染リスク低下効果は限定的。⑥mRNAワクチン接種後の抗体上昇と関連する因子は、mRNA-1273、男、若年、非喫煙者、高い接種前抗体価、接種後の発熱、前接種からの間隔が長い。⑦接種前・後におけるGMT(抗S抗体)の差と関連する因子は、既感染、年齢、飲酒習慣。⑧男性では20～40歳を中心に、総テストステロン高値群の免疫原性(抗S抗体)が高く、女性の閉経期(45-55歳)には、女性ホルモン正常群の免疫原性が高い。⑨炎症性腸疾患(IBD)患者において低い免疫応答との関連因子は、高齢、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤・チオプリン製剤併用、ステロイド、トファシチニブ、アレルギー歴。⑩肝移植・心移植症例では、抗S抗体陽転化とIL12B rs3212227が関連する。腎移植症例では4臨床因子( $\leq 65$ 歳、女、など)と5遺伝子多型因子(IL12B rs3212227、IL4 rs2227284、など)を組み合わせたモデルで高精度に抗体陽転化を予測することが可能であった(AUC=0.80)。

細胞性免疫についての検討では、⑪SARS-CoV-2 Spikeタンパク質中のHLA-A24拘束性ドミナントエピトープであるQI9およびNF9を使用して、ワクチン3回目接種3か月後の抗原特異的CD8 T細胞の頻度と表現型を解析。エピトープ毎に表現型が異なることが、ブースター効果に影響する可能性を示した。⑫BNT162b2ワクチン1回接種後にほぼ全例でRBDタンパクに対するB細胞とT細胞が確認できた。Sタンパクに対するT細胞はIL-2、IFN $\gamma$ 、Granzyme Bを産生し、Th0/Th1タイプを示した。2回目接種時期が異なっても、RBDに対するB細胞とSタンパクに対するT細胞の頻度、およびサイトカイン産生能に顕著な違いは認めなかった。

Web調査によると、⑬ワクチン承認前に接種を躊躇していた人の72%が、接種開始から1年以内に2回以上接種を受けた。接種に関連する因子は、

社会的規範(調整OR=2.43)、ワクチンの信頼性(1.44)、知識(0.69)であった。⑭「1回以上子どもに接種した」保護者では、小児用修正版予防接種レディネス尺度(7C)スコアの合計点が高く(調整OR=1.87、1ポイント増加毎)、項目別では、社会規範の支持(1.31)、信頼(1.27)、障壁(1.25)が関連した。

## 2) 定点モニタリング分科会(分科会長:福島 若葉)

2022/23インフルエンザシーズンに、大阪府と福岡県で3歳未満小児を対象にインフルエンザワクチンの発症予防効果を評価した。この研究は、当研究班が2013/14シーズンから継続して実施している「小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査」(test-negative design、インフルエンザの検査診断はreal-time RT-PCR法による)の一環である。2013/14～2017/18シーズンは6歳未満小児が対象、2018/19～2019/20シーズンは規定接種量の少ない3歳未満小児が対象であった。2020/21シーズンと2021/22シーズンは日本でインフルエンザが流行しなかったため調査を実施できなかったが、2022/23シーズンはインフルエンザの流行が再度顕在化し始めたため、引き続き3歳未満小児を対象として、これまでと同じ手法で調査を実施した。3歳未満小児424人における医療機関受診検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率は、1回接種で77%(95%CI:-3%～95%)、2回接種で2%(95%CI:-194%～68%)であり、1回接種で境界域の有意性を伴う発症予防効果を認めたものの、2回接種の有効性は検出できなかった。過去の調査とは異なる結果となった理由として、明確なものは特定できなかったが、これまでのシーズンとは異なる流行状況に加え、新型コロナウイルス感染症の影響によるインフルエンザの自然曝露機会の減少や医療機関受診行動の変化などが考えられた。

加えて、前述の「小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング調査」(test-negative design、インフルエンザの検査診断はreal-time RT-PCR法による)で、2015/16～2017/18シーズンに取得済みの既存試料・既存情報を用いた詳細分析を行った。米国予防接種諮問委員会が過去のインフルエンザワクチン接種(プライミング接種)の状況に応じて定義する「今シーズンに必要な接種回数」を満たすか否かで「完全接種」と「部分接種」に分類し、ワクチン有効性を評価した。1～5歳小児



2,901人における医療機関受診検査確定インフルエンザに対する調査シーズンのワクチン有効率は、部分接種（過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン1回接種）では39%（95%CI：-11%～66%）であり有意ではなく、完全接種（過去に合計0～1回接種かつ調査シーズン2回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン1回接種、過去に合計2回以上接種かつ調査シーズン2回接種）では52%（95%CI：34%～66%）、52%（95%CI：21%～71%）、52%（95%CI：29%～67%）といずれも有意であった。これらのうち、調査シーズン1回接種の有効率に着目すると、部分接種（過去に合計0～1回接種）の有効率は39%（95%CI：-11%～66%）と有意ではなかったが、完全接種（過去に合計2回以上接種）の有効率は52%（95%CI：21%～71%）と上昇し、かつ有意となった。発症予防効果は、部分接種では有意でなく、完全接種で有意となり、日本においても、「プライミング接種の効果を勘案した接種回数」を考慮しても良い可能性を示した。

### 3) 百日咳コクーン分科会（分科会長:吉原 達也）

現在、欧米諸国など40か国以上で、0歳児における百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン接種（Tdap）が行われている。今後、わが国で妊婦への百日咳ワクチン接種を普及していくには、妊婦へのDPTワクチン接種による免疫原性や反応原性、安全性に関する情報が必要である。

#### 1. 前向きコホート研究

妊婦における百日咳ワクチンの対する免疫原性や反応原性および児への移行抗体と安全性を調べるため、日頃から妊婦へのDPTワクチン接種を実施している沖縄県内の産婦人科クリニックにおいて、DPTワクチン（トリビック）の接種を希望する妊婦と接種を希望しない妊婦を対象として、接種前、接種4週後、分娩時、臍帯血中の抗体価を測定する研究を実施中である。令和4年度は研究の準備を行い、令和5年度より対象者の研究への組み入れを行った。

令和5年12月末時点までに登録時の抗体価の情報が得られた者は接種群98人、非接種群40人、接種4週後の抗体価情報が得られた者は接種群68人、分娩時および臍帯血中の抗体価情報が得られた者は接種群55人、非接種群22人である。初回採血時の幾何平均抗体価は、抗PT抗体価、抗FHA抗体価とも接種群と非接種群に差を認めなかったが、接種

群では接種4週後に抗PT抗体価で7.27倍、抗FHA抗体価で12.04倍の抗体上昇を示し、分娩時の血清および臍帯血中の抗PT抗体価・抗FHA抗体価はいずれも非接種群と比べて接種群では有意に高値を示した。また、妊娠合併症の発現や妊娠転帰など、非接種群と比較して、接種群で特段に懸念される所見は現在までに認めていない。

#### 2. 後ろ向きコホート研究

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する後ろ向きコホート研究について、令和4年度に研究の実施可能性について調査を開始したが、本年度に研究を実施した。研究対象者を、妊婦へのDPTワクチン接種を実施していた静岡県の産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者とし、対象者の診療記録より年齢、体重、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。除外基準は多胎妊娠とした。

解析対象者は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種31±4.6歳、非接種30±5.0歳であった。接種後の有害事象は11人（2%）にみられ、内訳は発熱、接種部位の発赤、搔痒感、疼痛などであったが、発熱に関してはCOVID-19感染も併発しておりその影響も考えられた。登録後の妊娠合併症や胎児の異常に接種・非接種者間で有意差はみられなかった。妊娠転帰（生産）は接種者の96%、非接種の92%に認め、有意差を示したが（P=0.03）、いずれの群でも子宮内胎児死亡・死産はなく、転院数による影響と考えられた。分娩時の異常、出生児の状況、在院中から1ヶ月健診時の異常については、有意差を認めなかった。母親の1ヶ月健診時の病的事項として、貧血の発現頻度に有意差を認め（接種者3.8%、非接種者0.6%、P=0.04）、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析でも母親の1ヶ月健診時の病的事項に対するワクチン接種の調整オッズ比（95%信頼区間）は1.81（1.01-3.24）と有意な上昇を認めた。しかし、貧血に関連すると考えられる児への栄養について層別解析の結果より、ワクチン接種者では母乳栄養で育児をしている者が多かったため、母乳栄養の影響で1ヶ月健診時の貧血が多くなった可能性が考えられた。今回の研究では、妊婦における百日咳含有ワク

チンの安全性について、特段の懸念は認めなかった。

#### 【プロジェクト研究】

#### 4) インフルエンザ等分科会(分科会長:原 めぐみ)

インフルエンザの流行状況、インフルエンザワクチン接種後抗体価、ワクチン有効性、ならびに高齢者の市中肺炎発症の関連因子を明らかにすることを目的とした。

インフルエンザの流行状況については、①インフルエンザウイルスの検出と遺伝子系統(大阪、2022/23シーズン、ウイルス学的解析:森川ら)を、ワクチン接種後抗体価については、②ALDH2 rs671多型が及ぼす影響(福岡、2023/24シーズン、コホート研究:吉原)を、有効性については、③小学生(4校、1,815人)における迅速検査陽性インフルエンザに対する有効性(土浦市、2022/23シーズン、小学生前向きコホート研究:山口)を、高齢者肺炎発症の関連因子については、④コーヒー、緑茶摂取の関連性ならびに⑤リスク因子(全国、多施設共同症例対照研究、取得済みデータの二次解析:森本)を調査した。

流行状況については、①2022/23シーズンの大阪府の感染症発生動向調査事業病原体定点にて採取したインフルエンザ患者の上気道由来の97検体のうち、89検体からAH3亜型陽性のウイルスが検出され、当該シーズンの流行はAH3亜型の単独流行と考えられた。遺伝子系統樹解析の結果、各ウイルスが属する系統樹上のクレードは全国と同様であったが、分布は3C.2a.1b.2a.2bに属する株の割合が全国に比べ少ない傾向が見られた。ワクチン接種後の抗体価については、②医療法人の職員125人において、インフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価とALDH2 rs671多型との関連を評価したところ、ALDH2\*1/\*1保持者のほうがALDH2\*2保持者よりもA/H3N2とB/ビクトリアの抗体反応がよく、発赤と腫脹の副反応が出た者の割合が高かった。有効性については、③A型の単独流行であった2022/23シーズンに前向きコホート研究のデザインで小学生における迅速検査陽性インフルエンザに対するワクチン有効性を評価し、リスク因子を調整後のワクチン有効率は41%(95%CI: 2~65%)と算出された。高齢者市中肺炎発症の関連因子については、収集済みの全国多施設共同症例対照研究のデータを用いて検討した。④コーヒー、緑茶摂取と高齢者肺炎発症に有意な関連は認められなかった。一方、

⑤BMI低値、小児との同居、ADLの低下が有意な高齢者肺炎発症リスク因子として検出された。

#### 5) 百日咳分科会(分科会長:岡田 賢司) 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究

(分担研究者:大藤さとこ、岡田賢司)

症例対照研究(Test-negative design)により、百日せき含有ワクチン接種後の経過年数別に有効性の検討を行った。2017年10月から2023年12月1日時点までに登録された百日咳検査陽性症例102例、検査陰性対照73例を対象とした。背景で有意差があったのが、年齢(症例8.1歳、対照5.9歳)、男児の割合(症例33%、対照63%)および周囲の百日咳患者の有割合(症例46%、対照17%)であった。全体でみると百日せき含有ワクチン4回接種でOdds比は0.15(95%CI:0.03-0.95)に低下しワクチン有効率は85%(95%CI:5-97%)と有意差を認めた。一方、最終接種からの経過年数別に多変量解析を行ったところ、接種後4.5年未満では未接種者と比較すると百日咳発症のOdds比は0.20(95%CI:0.04-0.98)に低下し、ワクチン有効率は80%(95%CI:2-96%)であったが、接種後4.5年~7.9年、8年以上ではワクチン有効率はそれぞれ52%、17%に低下した。現行の百日せき含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下することを示した。学童期での百日咳を予防するには、百日せき含有ワクチン接種後、4.5年以上経過した就学前の時点で百日せき含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

#### 6) 新規ワクチン分科会(分科会長:中野 貴司)

近年、開発導入や定期接種化が行われた(あるいは行われる見込みの)ワクチンを対象に、ワクチンの免疫原性や有効性、安全性、費用対効果を検討することが新規ワクチン分科会の研究目的である。

2製剤の5種(ジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオ・Hib)混合ワクチンが、2023年に薬事承認された。ゴービック水性懸濁注シリンジ(阪大微生物病研究会製)とクイントバック®水性懸濁注射用(KMバイオロジクス社製)である。これらの製剤は、2024年4月から定期接種として使用される。本来は同一の製剤を用いて定期接種計4回全てを完了することが望ましいが、医療機関における在庫や被接種者の転居などの理由により、規定回数を同一製剤で接種できない場合が生じる可能性がある。そのため、5種混合ワクチンの初回免疫にお

いて、2 製剤を異なる組み合わせで 3 回接種した際の免疫原性と安全性を確認し、いずれの組み合わせでも大きな差がないこと（互換性）を確認する目的で臨床研究を実施する。生後 2 か月～7 か月齢の乳児 計 80 名を、各群 20 名×4 群に割付け、各ワクチンを 1 回 0.5mL ずつ計 3 回、20 日～56 日の間隔をあけて筋肉内に接種する。ワクチン接種前と 3 回目接種約 1 か月後に計 2 回の採血を行い、百日せき（PT、FHA）、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス（1～3 型）及び Hib（PRP）に対する抗体価を測定し、免疫原性の評価を行う。また、ワクチンのそれぞれの接種から一定期間、安全性の評価を行う。

中咽頭がんや肛門がんなど、子宮頸がん以外のヒトパピローマウイルス（HPV）関連がんの疾病負担が近年注目され、女兒へ HPV ワクチン接種を行う国や地域の約三分の一が男児へも接種を拡大し、わが国でも男児への接種助成を開始した自治体がある。わが国の男児への拡大接種は費用対効果に優れるとの報告もあるが、本研究では先行研究とは異なるアプローチで男児への拡大接種の効率性について分析を行い、追加情報を提供することを目的とした。12 歳児コホートの男児への拡大接種の増分費用効果比（ICER, incremental cost-effectiveness ratio）、すなわち、追加的に 1 質調整生存年（QALY, quality adjusted life year）を獲得する当たりの増分費用を求め、拡大接種の効率性について考察した。1 回あたりの接種費用は 4 価と 9 価ワクチンでそれぞれ ¥12,000 と ¥20,000 とした。9 価ワクチンによる女兒のみへの接種プログラムと比較した結果、1 QALY 獲得当たりの費用は約 1,461 万円～1,602 万円であり、男児への拡大接種は費用対効果が優れないことが示唆された。しかし、割引率を 2% に下げると ICER が 650 万円 / QALY になり、費用対効果に優れるに転じる可能性が示された（WTP=750 万円 / QALY の場合）。

定期接種化が検討される帯状疱疹ワクチンについて、2 つの研究を行った。一つは 50 歳から 79 歳までの者を対象としたウェブ調査による接種選好の解析である。接種の意思決定に際し、帯状疱疹の発症予防効果および帯状疱疹後神経痛（PHN）予防効果、接種の回数を重視し、副反応の頻度や効果の持続期間は比較的軽視していることが示唆された。もう一つは、助成金制度について 56 の自治体に対して郵送による横断調査を行った。2022 年度に生ワクチ

ンと不活化ワクチンどちらも助成対象としていたのは、有効回答のあった 49 自治体のうち 39 自治体であった。助成金額は、接種 1 回あたり、生ワクチンは 2000 円から 10000 円、不活化ワクチンは 3000 円から 15000 円の範囲であった。

#### 7) 広報啓発分科会（分科会長：大藤 さとこ）

厚生労働省による HPV ワクチン接種勧奨の 2022 年 4 月からの再開を受け、積極的勧奨の対象年齢およびキャッチアップ接種の対象年齢のこどもを持つ母親を対象として、2022 年 3 月にワクチン接種に関する意向調査を実施した。11～16 歳女子の母親 515 人のうち、こどもに接種を勧めるか決めかねている者は 271 人（53%）、接種を勧めない者は 109 人（21%）であった。また、17～24 歳女子の母親 515 人のうち、こどもに接種を勧めるか決めかねている者は 180 人（35%）、接種を勧めない者は 144 人（28%）であった。積極的勧奨再開後の追跡調査でも、これらの母親の約 8 割は、接種肯定に考えが変わることはなかった。

また、2023 年 11 月に、積極的勧奨のキャッチアップ接種対象年齢（18～26 歳）の女性 1018 人を対象として、積極的勧奨の再開前後での接種意向の変化を検討した。勧奨再開前に接種していた 229 人を除いた 789 人のうち、350 人（44%）が勧奨再開後も「接種を決めかねている」あるいは「接種を勧めない」と回答した。

いずれの調査においても、自治体からの通知、TV などの広告に比べて、医師からの接種勧奨は接種肯定への変化を促す効果が高かった。一方、ワクチン行政への不信感は、接種肯定への変化を示しにくいことが示唆され、長期的かつ真摯な国民への情報提供による信頼の醸成が必要であると考えられた。

#### 8) 既存データ活用研究分科会

（分科会長：廣田 良夫）

大規模な既存データの活用は、少ない予算や労力で、且つリアルタイムに近い迅速さで公衆衛生対策に必要な情報を整備できる可能性がある。一方、データの種類や質が限られているため、精度の高い結果を導くことは通常困難である。本研究班では、ビッグデータを活用した以下 2 件の研究に取り組んでいる。

①川口市の国保および後期高齢者医療制度加入者（≥65 歳）を対象に、予防接種台帳や診療報酬明細

書などに基づき、季節性インフルエンザワクチンの有効性を推定する。Negative control outcome を用いた解析など、結果の妥当性を確保する検討も行っている。②ハイリスク集団（難病患者）におけるVPDの疾病負荷を推定するため、全国医療機関対象の診療データベースを用いて、難病外来指導管理料、難病患者等入院診療加算を受けた患者における帯状疱疹、インフルエンザ、などの疾病頻度を算出する予定である。